

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

21.6.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 6月12日
Date of Application:

出願番号 特願2003-167786
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-167786]

出願人 学校法人近畿大学
Applicant(s):

RECEIVED
12 AUG 2004
WIPO PCI

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月29日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川

洋

BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2004-3066855

【書類名】 特許願
【整理番号】 JP0032
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D333/46
C07D497/04

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府東大阪市菱屋西 1-4-25-205
【氏名】 村岡 修

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府箕面市粟生外院 4-22-7
【氏名】 吉川 雅之

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区海老江 1-11-1-905
【氏名】 田邊 元三

【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市山科区小野鐘付田町 22-2-408
【氏名】 松田 久司

【特許出願人】

【識別番号】 000125347
【氏名又は名称】 学校法人近畿大学

【代理人】

【識別番号】 100094477

【弁理士】

【氏名又は名称】 神野 直美

【電話番号】 06-6966-2121

【選任した代理人】

【識別番号】 100078813

【弁理士】

【氏名又は名称】 上代 哲司

【電話番号】 06-6966-2121

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 199038

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

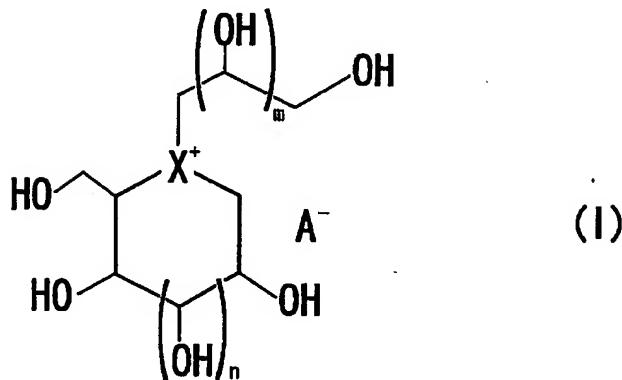
【書類名】 明細書

【発明の名称】 環状オニウム化合物およびグルコシダーゼ阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記の構造式 (I) で表されることを特徴とする環状オニウム化合物。

【化 1】



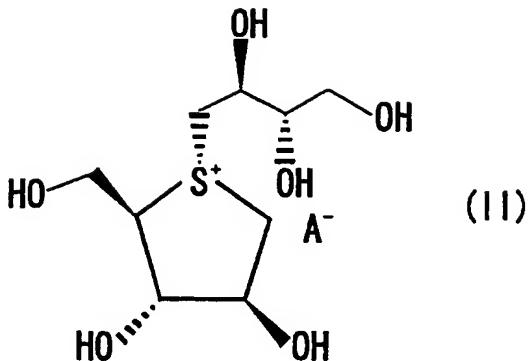
(式中、A⁻は陰イオンを表し、mは1～6の整数を表し、nは0または1を表し、X⁺はS⁺またはN⁺Qを表し、ここでQは、Hまたは炭素数1から4のアルキル基を表す。)

【請求項 2】 mが2または5、およびnが0であることを特徴とする請求項1に記載の環状オニウム化合物。

【請求項 3】 X⁺がS⁺であることを特徴とする請求項1または請求項2に記載の環状オニウム化合物。

【請求項 4】 下記の構造式 (II) で表されることを特徴とする環状オニウム化合物。

【化2】



(式中、A⁻は、陰イオンを表す。)

【請求項5】 A⁻が、ハロゲンイオン、ルイス酸イオン、R¹-SO₃⁻（式中、R¹は、炭素数1から4のアルキル基またはハロゲン化アルキル基を表す。）およびR²-OSO₃⁻（式中、R²は、炭素数1から4のアルキル基を表す。）から選ばれることを特徴とする請求項1ないし請求項4のいずれかに記載の環状オニウム化合物。

【請求項6】 A⁻が、CH₃-OSO₃⁻またはCl⁻であることを特徴とする請求項5に記載の環状オニウム化合物。

【請求項7】 請求項1ないし請求項6のいずれかに記載の環状オニウム化合物を用いることを特徴とするグルコシダーゼ阻害剤。

【請求項8】 請求項7に記載のグルコシダーゼ阻害剤を含有することを特徴とする抗糖尿病剤または抗糖尿病食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規な環状オニウム化合物に関するものである。より具体的には、グルコシダーゼの糖質分解作用を阻害するグルコシダーゼ阻害剤として有用な環状スルホニウム化合物および環状アンモニウム化合物、ならびにそれを用いるグルコシダーゼ阻害剤に関するものである。

【0002】

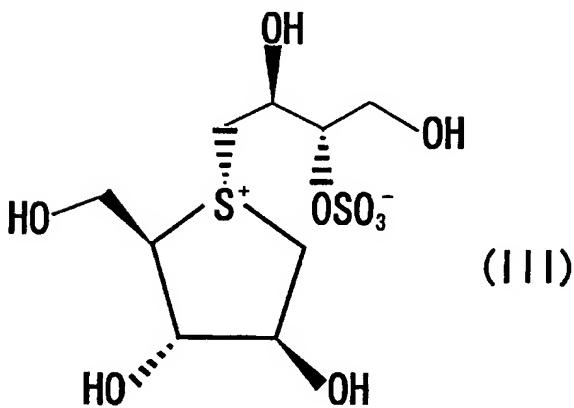
【従来の技術】

糖質分解酵素であるグルコシダーゼの糖質分解作用を阻害する物質、グルコシダーゼ阻害剤を用いることにより、腸内などにおける糖分の消化吸収を抑制できる。そこで、糖尿病の治療薬あるいは予防薬としての、グルコシダーゼ阻害剤の有用性が期待されている。このような、グルコシダーゼ阻害剤に用いられる化合物の例として、チアシクロペンタン誘導体、チアシクロヘキサン誘導体などの、硫黄原子が3価の価数を示す環状スルホニウム化合物が知られている。

【0003】

例えば、特開2002-179673号公報（特許文献1）の請求項8などには、グルコシダーゼ阻害作用を有する化合物として、下記構造式（III）で表される環状スルホニウム化合物が開示されている。

【化3】



一方、*Tetrahedron Letters*, Vol. 38, No. 48. pp. 8367-8370 (1997) (非特許文献1)には、インドの伝統医学で用いられてきた薬用植物のサラシアレティクラータに薬理本態性物質として含まれているサラシノールが、強いグルコシダーゼ阻害剤であることが開示され、さらに該サラシノールの構造式が開示されている。式（III）の環状スルホニウム化合物は、該サラシノールと同様な構造を有し、同様なグルコシダーゼ阻害作用を有するものである。

また、特開2002-51735号公報（特許文献2）などには、サラシノールを含有することを特徴とする抗糖尿病食品が開示されている。

【0004】

【特許文献1】

特開2002-179673号公報（請求項8）

【特許文献2】

特開2002-51735号公報（段落番号0008など）

【非特許文献1】

Tetrahedron Letters, Vol.38, No.48. pp. 8367-8370(1997)

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、サラシノールなどの公知のグルコシダーゼ阻害剤と同様な、またはより優れたグルコシダーゼ阻害効果を有する環状スルホニウム化合物および環状アンモニウム化合物を提供することを目的とする。

【0006】

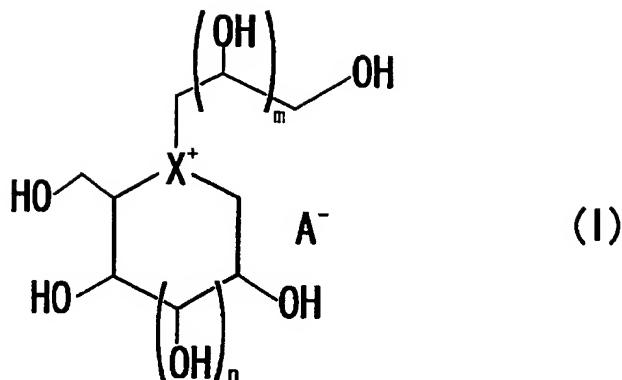
本発明者は、種々の環状スルホニウム化合物および環状アンモニウム化合物について鋭意検討を行った結果、特定の構造を有するチアシクロペンタン誘導体またはチアシクロヘキサン誘導体である新規の環状スルホニウム化合物や、特定構造の環状アンモニウム化合物が、優れたグルコシダーゼ阻害効果を有することを見出し、本発明を完成した。

【0007】

【課題を解決するための手段】

すなわち本発明は、下記の構造式(I)で表されることを特徴とする環状オニウム化合物を提供するものである。

【化4】

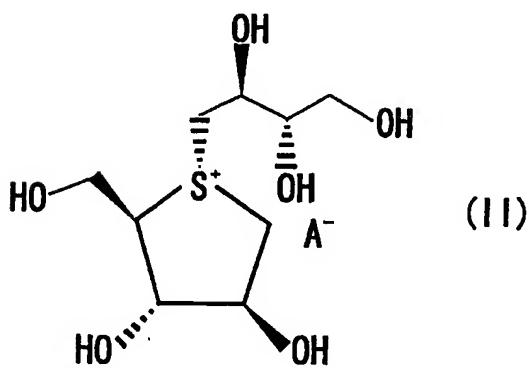


(式中、A⁻は陰イオンを表し、mは1～6の整数を表し、nは0または1を表し、X⁺はS⁺またはN⁺Qを表し、ここでQは、Hまたは炭素数1から4のアルキル基を表す。)

【0008】

本発明は、さらに、上記の構造式(I)の環状オニウム化合物の、より好ましい具体的態様である環状オニウム化合物も提供するものである。特に好ましい態様として、下記構造式(II)で表される環状スルホニウム化合物を提供する。

【化5】



【0009】

本発明は、また、前記の環状オニウム化合物を含有することを特徴とするグルコシダーゼ阻害剤および、該グルコシダーゼ阻害剤を含有することを特徴とする

抗糖尿病剤または抗糖尿病食品をも提供するものである。

【0010】

【発明の実施の形態】

以下、本発明をより詳細に説明する。

上記の構造式 (I) で表される環状オニウム化合物には、 X^+ が S^+ である環状スルホニウム化合物、および X^+ が N^+Q である環状アンモニウム化合物が含まれる。ここで Q は、 H または炭素数1～4のアルキル基を表す。

X^+ としては、 S^+ または N^+H が好ましく、中でも S^+ がより好ましい。すなわち、構造式 (I) で表される環状オニウム化合物としては、環状スルホニウム化合物が好ましい。

【0011】

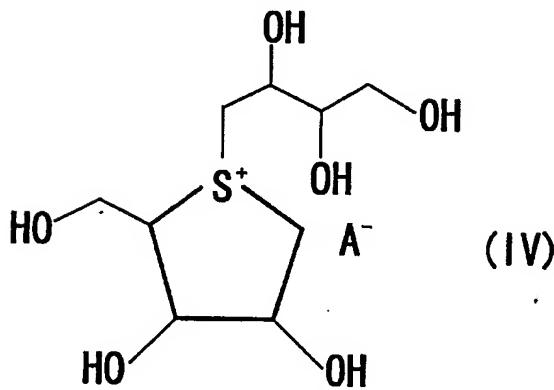
当該環状スルホニウム化合物には、式 (I) における n が0のチアシクロペニタン誘導体、および n が1のチアシクロヘキサン誘導体が含まれる。

また、構造式 (I) 中の m は、1～6の整数を表すが、 m としては2または5が好ましい。

【0012】

中でも、 m が2であり、 n が0であり、 X^+ が S^+ であるチアシクロペニタン誘導体、すなわち下記の構造式 (IV) で表される環状スルホニウム化合物が好ましいものとして例示される。

【化6】



(式中、A⁻は、陰イオンを表す。)

【0013】

式(IV)で表される環状スルホニウム化合物の中でも、上記の構造式(II)で表される環状スルホニウム化合物が、すぐれたグルコシダーゼ阻害効果を有し、特に好ましい。

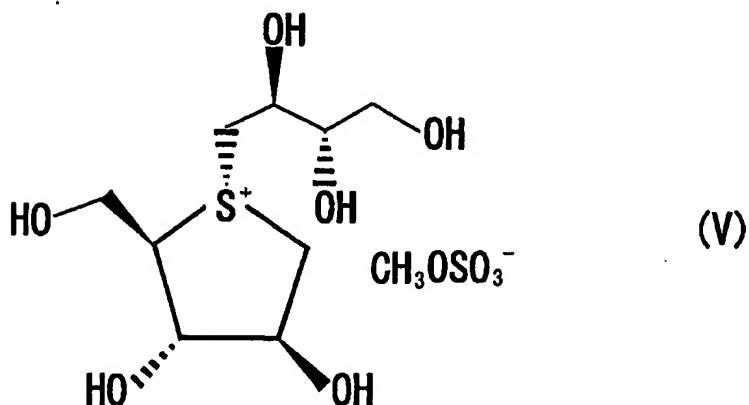
【0014】

式(I)、(II)および(IV)において、A⁻で表される陰イオンとしては、F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻などのハロゲンイオン、BF₄⁻などのルイス酸イオン、R¹-SO₃⁻、R¹-CO₂⁻(式中、R¹は炭素数1から4のアルキル基またはハロゲン化アルキル基を表す。)やR²-OSO₃⁻(式中、R²は炭素数1から4のアルキル基を表す。)、リン酸イオンおよびClO₄⁻が例示される。

【0015】

上記例示されたものの中でも、ハロゲンイオン、ルイス酸イオン、R¹-SO₃⁻およびR²-OSO₃⁻から選ばれたものが好ましい。より好ましくは、R²-OSO₃⁻またはCl⁻であり、特に好ましくはCH₃OSO₃⁻またはCl⁻である。すなわち、本発明の環状オニウム化合物の中で、グルコシダーゼ阻害剤として特に好ましいものは、下記構図式(V)で表される化合物(または該化合物中のCH₃OSO₃⁻がCl⁻で置換されたもの)である。

【化7】



【0016】

本発明の環状オニウム化合物の製造方法は、特に限定されないが、例えば、サラシノールなどを加溶媒分解することにより、本発明の環状オニウム化合物を得ることができる。

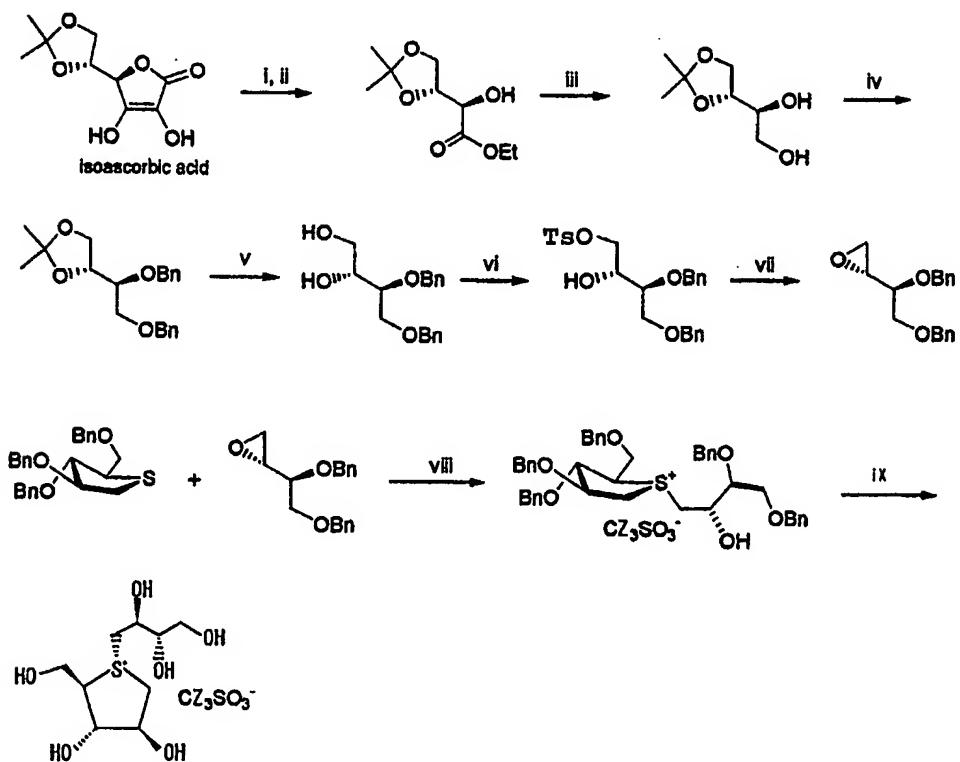
また式（V）の環状スルホニウム化合物については、サラシノールを、塩化水素を溶解したメタノールに加え、40℃程度の温度に保ち加溶媒分解することにより得ることができる。なお、サラシノールの製造方法は、特開2002-179673号公報（特許文献1）などに開示されている。

【0017】

また、イソアスコルビン酸より、下記の合成ルートにより、式（II）で表され、A⁻がCZ₃SO₃⁻（式中、ZはHまたはハロゲンを表す。）である環状スルホニウム化合物を得ることができる。

【0018】

【化8】



【0019】

(式中、B_nはベンジル基を、E_tはエチル基を、T_sはパラトルエンスルホニル基を、ZはHまたはハロゲンを表す。)

【0020】

上記の合成ルートのそれぞれの工程における、好ましい条件の例を以下に示す。

- i) K₂CO₃、30%H₂O₂水溶液、20℃
- ii) E_tI、CH₃CN、還流温度
- iii) LiAlH₄、THF、室温
- iv) B_nBr、NaH、DMF、室温
- v) E_tOH、濃塩酸、室温
- vi) T_sCl、ピリジン、0℃
- vii) NaH、THF、室温
- viii) CZ₃SO₃H (Zは、上記の意味を表す。)、CH₂Cl₂、室温
- ix) Pd/C、H₂

【0021】

本発明の環状スルホニウム化合物や環状アンモニウム化合物は、マルターゼ、サッカラーゼ、イソマルターゼなどのグルコシダーゼの糖質分解作用を阻害する。すなわち、本発明の環状スルホニウム化合物や環状アンモニウム化合物の存在により、マルターゼ、サッカラーゼなどによる麦芽糖、しょ糖などのブドウ糖への分解が阻害される。従って、本発明の環状スルホニウム化合物や環状アンモニウム化合物は、グルコシダーゼ阻害剤として用いることができる。

【0022】

また、本発明の環状スルホニウム化合物や環状アンモニウム化合物を、服用すれば、そのグルコシダーゼ阻害作用により、腸内におけるマルターゼ、サッカラーゼなどのグルコシダーゼによる糖質の分解作用が阻害される。その結果、糖質の腸管からの消化吸収を抑えることができる。従って、本発明の環状スルホニウム化合物や環状アンモニウム化合物からなるグルコシダーゼ阻害剤を含有する薬剤、食品は、抗糖尿病剤、抗糖尿病食品、ダイエット食品などとして優れた効果

を発揮することができる。

【0023】

【実施例】

以下本発明を、実施例を用いてより具体的に説明するが、実施例は本発明の範囲を制限するものではない。

【0024】

実施例1

上記構造式(III)の構造を有するサラシノールの28mg(0.08mmol)を、5%塩化水素含有メタノールの0.6mlに溶解し、40°Cで3時間、反応させることにより上記構造式(V)で表される環状スルホニウム化合物の27mgを得た(収率93%)。この化合物を、化合物1とする。

化合物1について、比旋光度、赤外吸収スペクトル、¹H-NMR、¹³C-NMR、質量分析(FAB(Fast Atom Bombardment)-MSおよびHR-FAB-MS)の測定を行った結果を以下に示す。

【0025】

$[\alpha]_D^{20} +3.6$ (c=1.08, CH₃OH)

IR(neat): 3321, 1420, 1207 cm⁻¹

【0026】

¹H-NMR (CD₃OD) (化学シフト) : 3.60 (1H, m), 3.62 (1H, dd, J = 12.9, 5.2 Hz, H-4'a), 3.67 (3H, s, CH₃OSO₃⁻), 3.68 (1H, dd, J = 12.9, 4.6 Hz, H-4'b), 3.72 (1H, dd, J = 13.2, 8.9 Hz, H-1'a), 3.84 (1H, dd, J = 13.2, 3.2 Hz, H-1'b), 3.85 (1H, dd, J = 12.6, 2.0 Hz, H-1a), 3.87 (1H, dd, J = 12.6, 2.0 Hz, H-1b), 3.92 (1H, dd, J = 10.3, 8.9 Hz, H-5a), 4.01 (1H, br dd, J = 8.9, 5.2 Hz, H-4), 4.05 (1H, dd, J = 10.3, 5.2 Hz, H-5b), 4.08 (1H, ddd, J = 8.9, 5.7, 3.2 Hz, H-2'), 4.37 (1H, br d-like, J = 1.5 Hz, H-3), 4.62 (1H, br d-like, J = 2.0 Hz, H-2)

【0027】

¹³C-NMR (CD₃OD) (化学シフト) : 51.8 (C-1'), 52.0 (C-1), 55.2 (CH₃OSO₃⁻), 61.0 (C-5), 64.0 (C-4'), 69.6 (C-2'), 73.7 (C-4), 75.3 (C-3'), 79.4 (C

-2), 79.5 (C-3)

【0028】

FAB-MS m/z : 255 [M-CH₃OSO₃]⁺ (pos.), 111 [CH₃OSO₃]⁻ (neg.)

HR-FAB-MS m/z : 255.0912 (C₉H₁₉O₆S requires 255.0903)

【0029】

実施例2

実施例1で得られた化合物1の16mg (0.044mmol) と、陽イオン交換樹脂IRA-400 (C1-型) の290mgを、メタノール (0.3ml) および水 (0.5ml) の混合溶媒に加え、室温にて12時間攪拌することにより、上記構造式(II)で表され、式中のAがC1-である環状スルホニウム化合物の12.2mgを得た (収率96%)。

この化合物について、比旋光度、赤外吸収スペクトル、¹H-NMR、¹³C-NMR、質量分析 (FAB (Fast Atom Bombardment)-MS およびHR-FAB-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

【0030】

$[\alpha]_D^{20} +5.9$ (c = 0.8, CH₃OH)

IR (neat): 3325, 1420, 1076 cm⁻¹

¹H-NMR (CD₃OD) (化学シフト) : 3.60 (1H, m), 3.62 (1H, dd, J = 12.9, 5.2 Hz, H-4'a), 3.68 (1H, dd, J = 12.9, 5.7 Hz, H-4'b), 3.73 (1H, dd, J = 13.2, 8.9 Hz, H-1'a), 3.84 (1H, dd, J = 13.2, 3.2 Hz, H-1'b), 3.85 (1H, d, J = 12.6, 2.3 Hz, H-1a), 3.87 (1H, dd, J = 12.6, 2.3 Hz, H-1b), 3.92 (1H, dd, J = 10.3, 8.6 Hz, H-5a), 4.01 (1H, br dd, J = 8.6, 5.5 Hz, H-4), 4.05 (1H, dd, J = 10.3, 5.5 Hz, H-5b), 4.08 (1H, ddd, J = 8.9, 6.3, 3.2 Hz, H-2'), 4.37 (1H, br d-like, J = 1.5 Hz, H-3), 4.62 (1H, br d-like, J = 2.3 Hz, H-2)

【0031】

¹³C-NMR (CD₃OD) (化学シフト) : 51.8 (C-1'), 52.1 (C-1), 61.0 (C-5), 64.0 (C-4'), 69.6 (C-2'), 73.7 (C-4), 75.3 (C-3'), 79.4 (C-2), 79.5 (C-3)

FAB-MS m/z : 255 [M-C1]⁺ (pos.)

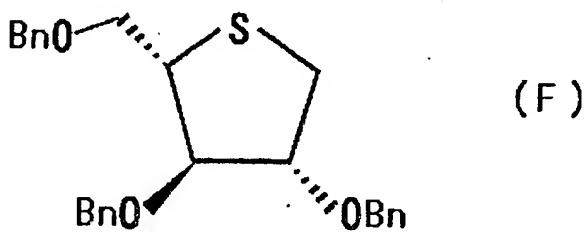
HR-FAB-MS m/z: 255.0915 ($C_9H_{19}O_6S$ requires 255.0903)

【0032】

参考合成例 1

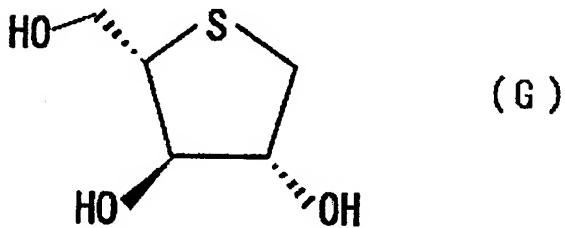
下記構造式 (F) で表されるトリー-O-ベンジルチオ糖の 5.0 g (11.6 mmol) と、金属ナトリウムの 1.1 g (46.5 mmol) を、約 60 ml の液体アンモニアと 30 ml のテトラヒドロフランとの混合溶媒に加え、-70 ~ -60 °C の反応温度で 1 時間攪拌し、下記構造式 (G) で表される化合物の 1.3 g を得た (収率 74 %)。

【化9】



(式中、Bn はベンジル基を表す。)

【化10】

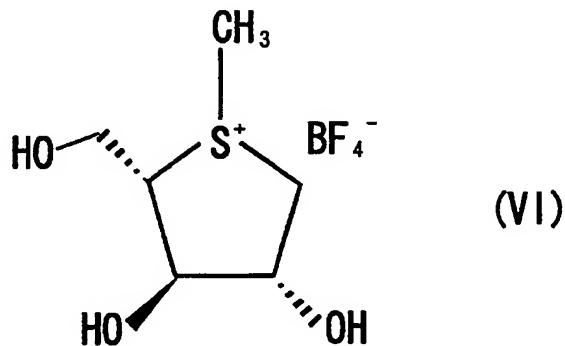


【0033】

得られた構造式 (G) で表される化合物の 500 mg (3.3 mmol) 、四フッ素化ホウ酸銀の 708 mg (3.6 mmol) およびヨウ化メチルの 0.3 ml を、約 60 ml の液体アンモニアと 30 ml のテトラヒドロフランとの混合溶媒に加え、室温にて、22 時間攪拌し反応を行った。その結果、下記構造式 (VI) で表される化合物の 779 mg が得られた (収率 91 %)。この化合物を化

合物2とする。化合物2は、メチル基の立体配置の異なるジアステレオマーの混合物であった (α : β = 約 3.2 : 1.0)。

【化11】



この化合物2について、比旋光度、赤外吸収スペクトル、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、質量分析 (FAB (Fast Atom Bombardment) -MS および HR-FAB-MS) の測定を行った結果を以下に示す。

【0034】

$[\alpha]_D^{23} -6.64$ ($c = 1.25$, H_2O)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) major: (化学シフト) 3.09 (3H, s), 3.70 (1H, dd, $J = 3.4, 12.6$ Hz), 3.84 (1H, dd, $J = 2.3, 12.6$ Hz), 3.83-3.87 (1H, m), 3.90 (1H, dd, $J = 9.8, 11.5$ Hz), 4.03 (1H, dd, $J = 4.9, 11.5$ Hz), 4.36 (1H, br d-like), 4.64 (1H, br dt-like, $J = 2.3, 3.4$ Hz). minor : (化学シフト) 3.13 (3H, s), 3.45 (1H, br d, $J = 13.8$ Hz), 3.45 (1H, br d, $J = 4.0, 13.8$ Hz), 4.09 (1H, t, $J = 10.6, 10.6$ Hz), 4.12 (1H, ddd, $J = 2.3, 3.8, 10.6$ Hz), 4.21 (1H, dd, $J = 3.8, 10.6$ Hz), 4.39 (1H, br d-like), 4.57 (1H, dt, $J = 2.0, 2.2, 4.0$ Hz)

【0035】

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) major : (化学シフト) 28.7 (q), 51.5 (t), 60.9 (t), 74.3 (d), 79.5 (d), 80.0 (d). minor : (化学シフト) 21.6 (q), 48.8 (t), 58.8 (t), 67.9 (d), 80.1 (d), 80.2 (d)

HR-FAB-MS m/z : 165.0581 ($\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3\text{S}$ requires 165.0585)

【0036】

実施例3 (50%抑制濃度の測定)

ラット小腸刷子縁膜小胞を用意し、その0.1Mマレイン酸塩緩衝液(pH 6.0)中の酵素液を小腸内 α -グルコシダーゼ(マルターゼおよびサッカラーゼ)として使用した。

【0037】

基質としてのショ糖(74 mM)または麦芽糖(74 mM)溶液0.1 mlに、種々の濃度の供試化合物溶液0.05 mlを加え、37°Cで2~3分間予備加温した。酵素液0.05 mlを加えて30分間反応させ、水0.8 mlを加え、沸騰水浴中で2分間加熱し、酵素を失活させた。別に、各サンプルについて酵素液を加えた後、直ちに水を加えて沸騰水浴中で2分間加熱し、酵素を失活させたものをブランクとした。生成したD-グルコースの量を、グルコースオキシダーゼ法により測定した。基質および被験サンプルは、0.1Mマレイン酸緩衝液(pH 6.0)に溶解して用いた。得られた値より50%阻害濃度(IC₅₀)を算出した。

【0038】

【表1】

供試化合物		IC ₅₀ (μg/ml)	
種類	量 (mg)	サッカラーゼ	マルターゼ
化合物1	4.5	1.35	5.71
化合物2	5.2	56.0	79.3

【0039】

表1の結果より明らかなように、本発明の範囲内である化合物1は、優れたグルコシダーゼ阻害効果を示す。一方、本発明の範囲外である化合物2は、グルコシダーゼ阻害効果を示すものの、その効果は化合物1よりも低い。

【0040】

【発明の効果】

本発明の環状オニウム化合物は、優れたグルコシダーゼ阻害効果を有する。従って、本発明の環状スルホニウム化合物、環状アンモニウム化合は、優れたグルコシダーゼ阻害剤として用いることができる。また、本発明の環状スルホニウム化合物、環状アンモニウム化合物を含有させることにより、優れた抗糖尿病剤、抗糖尿病食品、ダイエット食品などを得ることができる。

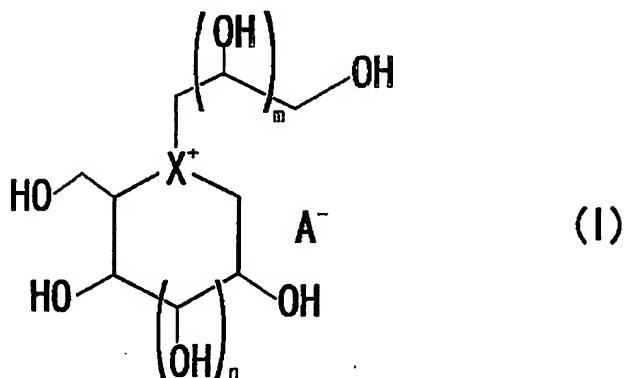
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 サラシノールなどの公知のグルコシダーゼ阻害剤と同様な、またはより優れたグルコシダーゼ阻害効果を有する環状オニウム化合物を提供するとともに、該化合物を用いることを特徴とするグルコシダーゼ阻害剤、および該グルコシダーゼ阻害剤を含有することを特徴とする抗糖尿病剤または抗糖尿病食品を提供する。

【解決手段】 下記の構造式(I)で表されることを特徴とする環状オニウム化合物、および該化合物を用いることを特徴とするグルコシダーゼ阻害剤、および該グルコシダーゼ阻害剤を含有することを特徴とする抗糖尿病剤または抗糖尿病食品。

【化12】



(式中、A⁻は陰イオンを表し、mは1～6の整数を表し、nは0または1を表し、X⁺はS⁺またはN⁺Qを表し、ここでQは、Hまたは炭素数1から4のアルキル基を表す。)

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-167786
受付番号	50300984259
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 6月13日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 6月12日
-------	-------------

次頁無

出証特2004-3066855

特願 2003-167786

出願人履歴情報

識別番号

[000125347]

1. 変更年月日 1990年 8月 8日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府東大阪市小若江3丁目4番1号
氏 名 学校法人近畿大学